

MINISTÈRE DE L'INDUSTRIE

## AU BREVET D'INVENTION

N° 1.441.186

SERVICE

de la PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

P.V. n° 82.202

N° 92.121

Classification internationale :

C 07 d // A 61 k

**Nouveaux composés hétérocycliques dérivant du benzo-cycloheptathiophène et procédé permettant leur préparation.** (Invention : Ernst JUCKER, Anton EBNÖTHER, Jean-Michel BASTIAN, Erwin RISSI et André STOLL.)

Société dite : SANDOZ S.A. résidant en Suisse.

(Brevet principal pris le 2 février 1965.)

**Demandée le 2 novembre 1966, à 15<sup>h</sup> 8<sup>m</sup>, à Paris.**

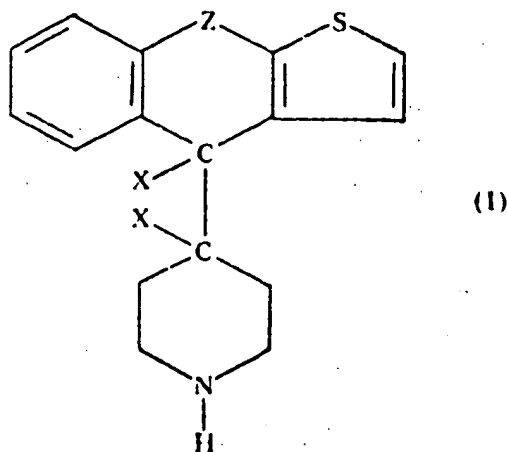
Délivrée par arrêté du 19 août 1968.

(Bulletin officiel de la Propriété industrielle, n° 39 du 27 septembre 1968.)

(Demande de brevet additionnel déposée en Suisse le 3 novembre 1965, sous le n° 15.191/65, aux noms de MM. Ernst JUCKER, Anton EBNÖTHER, Jean-Michel BASTIAN, Erwin RISSI et André STOLL.)

1<sup>re</sup> addition n° 91.208.

La présente addition a pour objet de nouveaux dérivés du 4H-benzo[4.5]cyclohepta[1.2-b]thiophène répondant à la formule générale I :



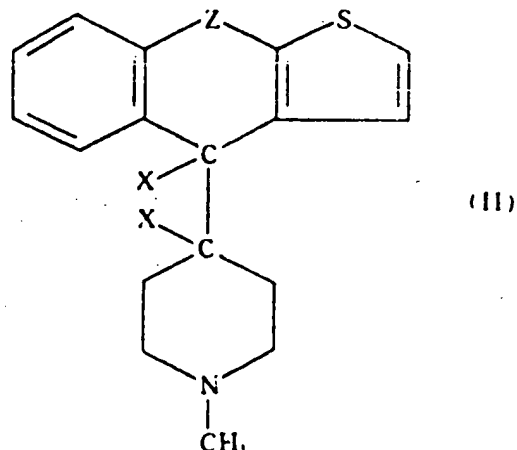
dans laquelle :

Ou bien Z représente le groupement  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$  et les deux symboles X représentent chacun l'hydrogène ou forment ensemble une liaison supplémentaire ;

Ou bien Z représente le groupement  $-\text{CH}=\text{CH}-$  et les deux symboles X forment ensemble une liaison supplémentaire, ainsi que les sels d'addition que forment ces composés avec des acides.

L'addition concerne également un procédé permettant de préparer les nouveaux composés répondant à la formule générale I et leurs sels d'addition d'acides, procédé selon lequel on fait réagir

des composés répondant à la formule générale II :



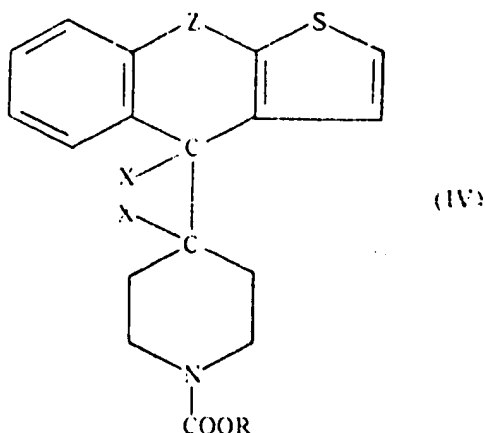
dans laquelle Z et X ont les significations indiquées ci-dessus, avec des esters chloroformiques répondant à la formule générale III :



dans laquelle R représente un groupe alkyle contenant de 1 à 4 atomes de carbone ou un groupe aralkyle, on soumet à une hydrolyse les composés formés, qui répondent à la formule générale IV :

(Voir formule page suivante)

dans laquelle R a la signification donnée plus haut, et on transforme éventuellement les composés obtenus, qui répondent à la formule générale I, en leurs sels d'addition d'acides.



En pratique, on pourra réaliser le procédé de l'invention par exemple de la façon exposée ci-après :

A une solution d'un ester chloroformique, par exemple de chloroformiate d'éthyle ou de chloroformiate de benzyle, dans un solvant organique inerte anhydre, de préférence dans du benzène, du toluène, du tétrachlorure de carbone ou du tétrahydrofurane, on ajoute, à la température ambiante, le composé de formule II dissous dans le même solvant. Pour compléter la réaction, on chauffe le mélange à l'ébullition à reflux pendant encore 1 à 3 heures ou on le laisse reposer à la température ambiante pendant 10 à 12 heures. Le composé de formule IV, qui n'est qu'un produit intermédiaire, est isolé et purifié par des méthodes connues.

Dans le stade suivant du procédé on remplace, par une réaction d'hydrolyse, le groupe alcoxycarbonyl ou aralcoxycarbonyl par un atome d'hydrogène. Pour cela on chauffe à l'ébullition, pendant une durée de 2 à 6 heures, le composé en question dans un alcool, de préférence dans du n-butanol, avec un hydroxyde alcalin, par exemple l'hydroxyde de potassium.

L'élimination du groupe alcoxycarbonyl ou aralcoxycarbonyl peut cependant aussi être effectuée en milieu acide, par exemple avec de l'acide bromhydrique aqueux à 48 %. Le composé obtenu est isolé du mélange réactionnel de manière connue et il est purifié par cristallisation ou par transformation en un sel approprié, par exemple en chlorhydrate, bromhydrate, phosphate, sulfate, acétate, malonate, fumarate, oxalate, maléate, tartrate, malate, hexahydrobenzoate, benzène-sulfonate ou p-toluène-sulfonate.

Le 4-(1-méthyl-4-pipéridyl)-9,10-dihydro-4H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]thiophène utilisé comme corps de départ est un composé nouveau. On peut le préparer de la manière décrite ci-dessous :

On chauffe à reflux pendant 1 heure et demie une solution d'un 4-(1-méthyl-4-pipéridylidène)- ou 4-hydroxy-4-(1-méthyl-4-pipéridyl)-9,10-dihydro-4H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]thiophène dans de l'acide acétique glacial avec du phosphore rouge et de l'acide iodhydrique. Après filtration du mélange réactionnel et évaporation du filtrat on reprend

le résidu en présence d'alcalis, par exemple d'une solution à 20 % d'hydroxyde de sodium, par un solvant organique, de préférence par du chlorure de méthylène. On élimine l'iode de la phase organique au moyen de thiosulfate de sodium, puis on isole le produit final cherché de manière connue et on le purifie, de préférence par transformation en un sel approprié.

Les composés de formule I présentent, tant *in vitro* que *in vivo*, de puissants effets histaminolytiques, antisérotonine et aussi anticholinergiques. De plus, ils exercent une légère action sédatrice. Ils peuvent être utilisés en thérapeutique comme antihistaminiques et anti-allergiques contre des allergies d'origines très variées, comme par exemple l'urticaire, la rhinite allergique, les réactions d'hypersensibilité et l'asthme bronchique. Ils seront de préférence administrés sous forme de leurs sels hydrosolubles, acceptables du point de vue physiologique, à une dose quotidienne comprise entre 10 et 200 mg.

Il est bien entendu que la présente invention ne concerne pas les corps décrits lorsqu'ils sont utilisés en thérapeutique.

Les exemples suivants illustrent la présente invention sans aucunement en limiter la portée. Toutes les températures  $\gamma$  sont exprimées en degrés Celsius et sont données non corrigées.

*Exemple 1.* — 4-(4-pipéridylidène)-9,10-dihydro-4H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]thiophène.

a. A une solution de 12,4 g de chloroformiate d'éthyle dans 50 ml de benzène absolu on ajoute goutte à goutte, en 1 heure, une solution de 11,5 g de 4-(1-méthyl-4-pipéridylidène)-9,10-dihydro-4H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]thiophène dans 50 ml de benzène absolu. On chauffe ensuite la solution réactionnelle à l'ébullition, sous agitation, pendant encore 2 heures. Après refroidissement, on la lave 3 fois avec de l'acide chlorhydrique normal, puis encore deux fois à l'eau et on la sèche sur sulfate de sodium. Après évaporation du solvant, on recristallise le résidu dans une fraction d'hexane bouillant à 67-69°. Le 4-(1-éthoxycarbonyl-4-pipéridylidène)-9,10-dihydro-4H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]thiophène pur fond à 116-117°.

b. On chauffe à l'ébullition pendant 30 minutes, sous une atmosphère d'azote, une solution de 10,0 g de 4-(1-éthoxycarbonyl-4-pipéridylidène)-9,10-dihydro-4H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]thiophène dans 180 ml d'acide bromhydrique aqueux à 48 %. On verse la solution encore chaude dans 1 500 ml d'eau glacée et on alcalinise la solution obtenue avec une lessive de soude caustique. Après plusieurs extractions au chlorure de méthylène on lave l'extract organique global avec de l'eau et on le sèche sur sulfate de sodium. Après cela, on chasse le solvant par évaporation et on recristallise le résidu dans l'acétone. Le 4-(4-pipéridylidène)-9,10-dihydro-4H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]thiophène fond à 130-131°.

Chlorhydrate :

A une solution éthanolique de la base on ajoute la quantité calculée d'une solution éthanolique d'acide chlorhydrique, on sépare par filtration le chlorhydrate qui a précipité et on le recrystallise dans un mélange de méthanol et d'éthanol. Ce sel fond à 308-308° en se décomposant.

*Exemple 2.* — 4-(4-pipéridylidène)-4H-benzo[4,5]-cyclohepta[1,2-b]thiophène.

a. A partir de 17,0 g de chloroformiate d'éthyle et de 15,0 g de 4-(1-méthyl-4-pipéridylidène)-4H-benzo[4,5]-cyclohepta[1,2-b]thiophène dans 250 ml de benzène absolu on prépare, en opérant selon les indications données à l'exemple 1, le 4-(1-méthyl-4-pipéridylidène)-4H-benzo[4,5]-cyclohepta[1,2-b]thiophène qui, après avoir été recrystallisé dans une fraction d'hexane bouillant à 67-69°, fond à 137-138°.

b. Dans une atmosphère d'azote on chauffe à 140° pendant 3 heures, tout en agitant, une solution de 7,0 g de 4-(1-méthoxy-carbonyl-4-pipéridylidène)-4H-benzo[4,5]-cyclohepta[1,2-b]thiophène et 8,0 g d'hydroxyde de potassium dans 100 ml de méthyl-isobutyl-carbinol. Après refroidissement, on lave la solution obtenue à 5 reprises avec de l'eau, on la sèche sur sulfate de magnésium et on chasse le solvant par évaporation sous pression réduite. Après avoir été recrystallisé dans l'acétone, le 4-(4-pipéridylidène)-4H-benzo[4,5]-cyclohepta[1,2-b]thiophène fond à 149-151°.

*Chlorhydrate :*

A une solution éthanolique de la base pure on ajoute la quantité calculée d'une solution éthanolique d'acide chlorhydrique et on refroidit la solution. Le chlorhydrate analytiquement pur qui a précipité fond à 309-310° (avec décomposition).

*Exemple 3.* — 4-(4-pipéridyl)-9,10-dihydro-4H-benzo[4,5]-cyclohepta[1,2-b]thiophène.

A une solution de 12,6 g de chloroformiate d'éthyle dans 50 ml de benzène absolu on ajoute goutte à goutte en une heure une solution de 11,5 g de 4-(1-méthyl-4-pipéridyl)-9,10-dihydro-4H-benzo[4,5]-cyclohepta[1,2-b]thiophène (corps qui fond à 127-129° après avoir été recrystallisé dans de l'éther de pétrole) dans 50 ml de benzène absolu. Ensuite on chauffe la solution réactionnelle à l'ébullition pendant encore 2 heures, tout en l'agitant, puis, lorsqu'elle est refroidie, on la lave 3 fois avec de l'acide chlorhydrique normal, et ensuite encore 2 fois à l'eau, et on la sèche sur sulfate de sodium. Après évaporation du solvant on dissout le résidu dans 180 ml d'acide bromhydrique aqueux à 48 %. On chauffe la solution à l'ébullition pendant 30 minutes dans une atmosphère d'azote, on la verse, alors qu'elle est encore chaude, dans 1500 ml d'eau glacée et on alcalinise la solution obtenue avec une lessive de soude caustique. Après plusieurs extractions au chlorure de méthylène, on lave l'extract organique global avec de l'eau et on le sèche sur sulfate de sodium. Ensuite on chasse le solvant par évaporation et on recrystallise le résidu dans l'acétone. Le 4-(4-pipéridyl)-9,10-dihydro-4H-

benzo[4,5]-cyclohepta[1,2-b]thiophène obtenu fond à 122-125°.

*Hydrogène-oxalate :*

A une solution de 0,9 g de la base dans 15 ml d'acétone on ajoute une solution de 0,45 g d'hydrogène-oxalate de l'acide oxalique dans 15 ml d'acétone. Après avoir concentré la solution à 10 ml et l'avoir refroidie avec de la glace, on sépare par filtration l'hydrogène-oxalate qui a précipité et on recrystallise ce sel dans l'acétone. Il fond à 255-257° (avec décomposition).

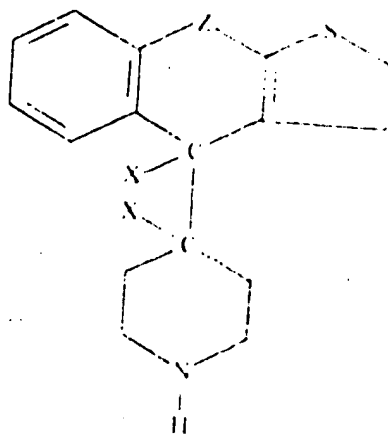
Le 4-(1-méthyl-4-pipéridyl)-9,10-dihydro-4H-benzo[4,5]-cyclohepta[1,2-b]thiophène, utilisé comme corps de départ se prépare de la même façon que ci-dessus :

On chauffe à l'ébullition à reflux pendant une heure et demie un mélange de 2,0 g de 4-(1-méthyl-4-pipéridylidène)-9,10-dihydro-4H-benzo[4,5]-cyclohepta[1,2-b]thiophène, 2,0 g de phosphore rouge et 10,6 ml d'acide bromhydrique à 56 % dans 80 ml d'acide acétique glacial, on filtre à chaud et on évapore le filtrat sous pression réduite. On dissout le résidu dans un mélange de 50 ml d'une solution à 20 % d'hydroxyde de sodium et 50 ml de chlorure de méthylène, on sépare la phase organique et on extrait la partie aqueuse encore 2 fois au chlorure de méthylène. On lave à deux reprises la solution globale de chlorure de méthylène avec une solution à 5 % de thiosulfate de sodium et 2 fois avec de l'eau, on la sèche sur sulfate de sodium et on chasse le solvant par évaporation. Le 4-(1-méthyl-4-pipéridyl)-9,10-dihydro-4H-benzo[4,5]-cyclohepta[1,2-b]thiophène obtenu fond à 127-129° après avoir été recrystallisé dans l'éther de pétrole.

#### RÉSUMÉ

La présente addition comprend notamment :

1° A titre de produits industriels nouveaux, les dérivés du 4H-benzo[4,5]-cyclohepta[1,2-b]thiophène répondant à la formule générale I



dans laquelle :

On bien Z représente le groupement  $-\text{CH}=\text{CH}-$  et les deux symboles X représentent chacun un atome d'hydrogène ou forment ensemble une liaison supplémentaire ;

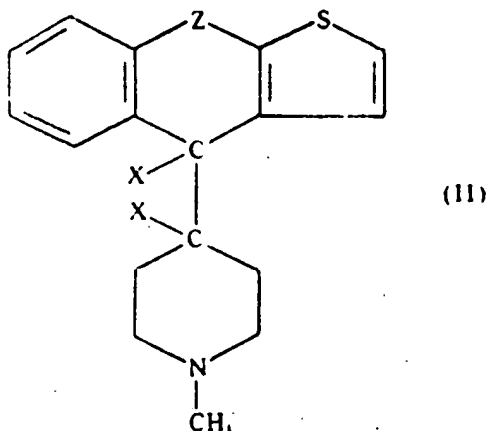
On bien Z représente le groupement  $-\text{CH}(\text{H})-\text{CH}(\text{H})-$

[92.121/1.441.486]

— 4 —

et les deux symboles X forment ensemble une liaison supplémentaire, ainsi que les sels d'addition que forment ces composés avec des acides.

2° Un procédé de préparation des nouveaux dérivés du 4H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]thiophène spécifiés sous 1°, procédé selon lequel on fait réagir des composés répondant à la formule II :

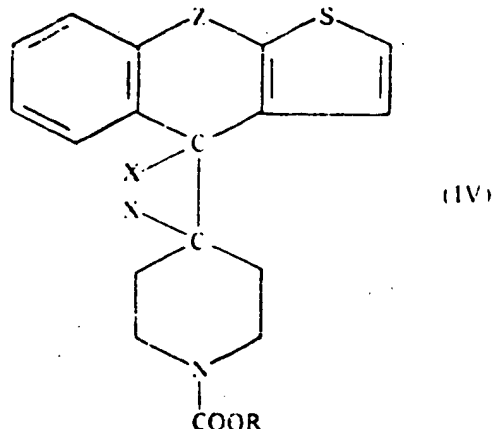


dans laquelle Z et X ont les significations indiquées sous 1°, avec des esters chloroformiques répondant à la formule générale III :



dans laquelle R représente un groupe alkyle ou

aralkyle intérieurs, on soumet à une hydrolyse les composés formés qui répondent à la formule générale IV :



et on transforme éventuellement les composés obtenus, qui répondent à la formule générale I, en leurs sels d'addition d'acides.

3° Des modes d'exécution du procédé spécifiés sous 2°, présentant les particularités suivantes :

- a. On effectue l'hydrolyse en milieu alcalin ;
- b. On effectue l'hydrolyse en milieu acide.

Société dite : SANDOZ S.A.

Par procuration :

J. CASANOVA (Cabinet ARMENGAUD jeune)